Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen - (Vorstand: Professor Dr. F. Koch)

Der Einfluß von Sympatol im Vergleich zum Adrenalin auf den Blutzuckerspiegel bei Stoffwechselgesunden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

Vorgelegt von Walter Grieshaber aus Stuttgart

1938

Dekan: Professor Dr. Usadel

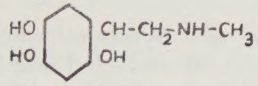
Berichterstatter: Professor Dr. K. A. Bock

Zum Druck genehmigt
von der Medizinischen Fakultät Tübingen

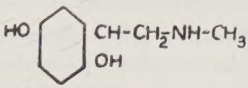
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Buchdruckerei Th. Körner, Stuttgart

Sympatol und Adrenalin sind chemisch verwandte Stoffe. Das Sympatol ist ein p-oxyphenylmethylaminoäthanol, also ein Phenolderivat. Es ist ein weißer, kristallinischer Körper, der leicht hygroskopisch ist, in Wasser sich leicht löst und sauer reagiert. Wie das Formelbild zeigt, hat Sympatol eine Hydroxylgruppe weniger als das Adrenalin.



Adrenalin



Sympatol

Nach K u s c h i n s k y besitzt Sympatol die größte qualitative Übereinstimmung mit dem Hormon der Nebenniere. Dabei hat es verschiedene Vorzüge gegenüber dem Adrenalin, so daß es in der Therapie immer mehr Verwendung fand. Schon T r e n d e l e n b u r g, der das Sympatol in die Therapie einführte, betonte in seiner einführenden pharmakologischen Arbeit, daß nach Sympatolgaben nie toxische Symptome wie nach Adrenalin auftraten, eine Beobachtung, die sich auch bei den von mir durchgeführten Versuchen bestätigte. Auch H a r p u d e r bemerkt, daß Herzklopfen, Zittern und profuse Schweißausbrüche nie oder mindestens sehr selten vorkommen. Weitere Vorzüge sind vor allem seine protrahierte Kreislaufwirkung und seine perorale Verwendbarkeit.

Die meisten Arbeiten über Sympatol beschäftigen sich mit dessen Wirkung auf den Kreislauf, seltener mit seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel. Wir gingen in unseren Überlegungen vom Adrenalin aus, dessen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel einigermaßen bekannt ist und wollten nun mit Sympatol eine protrahierte Adrenalinwirkung erzielen.

Vom Blutzuckerspiegel des menschlichen Blutes wissen wir, daß er abhängig ist

1. von der vorausgegangenen Nahrungsaufnahme;
2. von der Arbeit (Arbeitshyperglykämie);

3. vom Alter. Nach Barrenscheen haben Leute über 50 Jahre durchschnittlich höhere Blutzuckerwerte als Jugendliche.

Die Forschungen hinsichtlich der Regulation des Blutzuckerspiegels haben schon reiche Ergebnisse gezeitigt. So wissen wir, daß der Zuckerstoffwechsel und damit die Glykogenspeicherung einer nervalen Regulierung unterliegen, deren Zentrum im verlängerten Mark ist mit übergeordneten Einflüssen vom Boden des dritten Ventrikels. Die hormonale Regulierung geht vorwiegend vom Pancreas und den Nebennieren aus (Dietrich). Die zentrale Überordnung zeigt ja auch die Piqûre von Claude Bernard. Durch diesen Zuckerstich, der bereits 1847 ausgeführt wurde, wird Zucker ins Blut ausgeschwemmt.

Wir können hier gleich einfügen, daß Sympatol nicht zentral wirkt, sondern peripher angreift. Macleod und Donhoffer konnten nämlich zeigen, daß eine Dauernarkose bei hungernden Kaninchen die Hyperglykämie nach dem Zuckerstich verhindert, Sympatol aber auch bei narkotisiertem Zuckerzentrum noch wirksam war.

Der Blutzuckerspiegel ist aber auch abhängig von der psychischen Gesamtlage und dem vegetativen Nervensystem des Organismus. Schon bei geringfügigen Aufregungen, welche die Blutentnahme mit sich bringen kann, kann es zu Blutzuckersteigerungen über 140 mg% kommen (Barrenscheen). Auch bei Kaninchen konnte Palm allein durch künstliche Erregung, indem er die Köpfe der Tiere in eine Maske zwängte, eine Steigerung des Blutzuckers hervorrufen.

Die Regulatoren des Blutzuckerspiegels umfassen also ein ziemlich kompliziertes System.

Der Gehalt des Nüchternblutes an Glukose ist normalerweise 60—120 mg in 100 ccm Blut (Hoeber, Müller-Seifert), nach Strümpell 0,07—0,1 %.

Versuchsbedingungen

Das Blut wurde aus der Fingerbeere von stoffwechselgesunden Patienten der Medizinischen Klinik entnommen. Das Sympatol wurde früh gegen 8 Uhr verabreicht, also un-

gefähr 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme. Da die Reaktionsvorgänge im Organismus sehr vielgestaltig sind, sind einmalige Blutzuckeruntersuchungen nichtssagend. Es konnte nur die kurvenmäßige Aufzeichnung der Blutzuckerbewegung einen Einblick geben in diese Reaktionen, in Dauer und Größe positiver und negativer Phasen.

Nach der Verabreichung des Sympatols wurde deshalb das Blut nach 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten entnommen. Während der Dauer des Versuchs erhielten die Versuchspersonen keinerlei Nahrung oder Medikamente, auch wurde während dieser Zeit von ihnen körperliche Ruhe eingehalten. Die Patienten mußten nur zum Versuch den kurzen Weg vom Bett zum Laboratorium zurücklegen. Diese Arbeitsleistung ist für den Blutzuckerwert praktisch bedeutungslos, denn T r i m b l e und M a d d o c k untersuchten den Einfluß geringer körperlicher Arbeit auf den Nüchternblutzucker und fanden bei einer größeren Anzahl Studenten nach einem Spaziergang von 15 Minuten Dauer nur eine Erhöhung des Blutzuckers um 1 mg% gegenüber dem absoluten Ruhewert.

Um eine normale Sympatolwirkung zu erhalten, mußten Bedingungen, die den Blutzuckerspiegel verändern können, bei den Versuchspersonen so weit als möglich ausgeschlossen werden. So ist beispielsweise bei Hypertonikern der Blutzuckeranstieg nach Adrenalin häufig geringer als in der Norm (G i n o u l h i a c). Auch Lebergeschädigte sprechen auf Adrenalin anders an (B a r o k und R e d n i k). Hypertoniker und Leberkranke wurden daher zu den Versuchen nicht herangezogen. Daß Kranke mit Störungen der inneren Sekretion von vorneherein ausgeschlossen waren, ist selbstverständlich. Es wurden also nur Sympatolblutzuckerkurven von Stoffwechselgesunden aufgenommen.

Zum Vergleich wurden einige Blutzuckerkurven nach Adrenalingaben aufgestellt.

Das Alter der Kranken lag zwischen 16 und 55 Jahren, das Durchschnittsalter bei 31 Jahren.

Bei den Versuchen wurde das Sympatol Boehringer verwendet (C. H. Boehringer Sohn AG., Niederingelheim/Rhein). Zur subcutanen Injektion wurden Ampullen zu 1 ccm = 60 mg verwendet, zur innerlichen Verabreichung diente das 10%ige Sympatol liquidum. Von diesem entspricht 1 ccm = 20 Tropfen einer Dosis von 100 mg Sympatol.

Versuchstechnik

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte nach Ivar Bang.

Zur Kritik der Bangschen Methode muß man sich klar machen, daß sie eine Reduktionsmethode ist und daher alle reduzierenden Stoffe im Blut erfaßt. Nach Raith sollen auch die Filterblättchen eine Substanz enthalten, die reduziert, und so höhere Zuckerwerte vortäuschen. Besonders soll es zu Fehlern kommen, wenn die Blättchen offen aufbewahrt werden. Zur Vermeidung dieser Fehlerquelle wurden die Filterblättchen für unsere Versuche nie offen im Laboratorium liegen gelassen, so daß keine Chemikalien oder Dämpfe auf sie einwirken konnten. Ferner nahm ich als errechneten Blutzuckerwert immer das Mittel aus 3 Parallelanalysen; dabei ergab sich fast nie eine größere Differenz zwischen den gefundenen Werten.

Zur Vermeidung eines Wasserverlustes der mit Blut getränkten Filterblättchen, der nach Bangs eigenen Angaben ungefähr 1 mg in der Minute bei Zimmertemperatur beträgt und zu Meßfehlern führen kann, wurden die Blättchen nach dem Aufsaugen des Blutes sofort abgewogen und in die Uransalzlösung gebracht.

Eine letzte Fehlerquelle der Methode kann durch die chemische Veränderung der Natrium-Thiosulfatlösung bedingt sein, betrifft aber nur die absoluten Zuckerwerte. Bei den aufgestellten Blutzuckerkurven kam es jedoch weniger auf die absoluten Glukosewerte an, als vielmehr auf deren Veränderung durch Sympatol während der Versuchsdauer.

Dosierung und Wirkung des Sympatols im Vergleich zum Adrenalin

In der Literatur sind die Anschauungen über die Sympatolwirkung sehr geteilt, besonders was die perorale Zufuhr betrifft. Ruthsatz leugnet eine adrenalinähnliche Wirkung des Sympatols selbst in Mengen bis zu 500 mg per os, wobei die Wirkung allerdings nur am Puls und Blutdruck beobachtet wurde. Daß der Puls nie eine Beschleunigung erfuhr, zeigte sich übrigens auch bei unseren Versuchen mit Sympatol.

Baumann und Flecken sprechen von einem geringen Einfluß des Sympatols auf den Blutdruck. Demgegenüber fand Bier eine Erhöhung des systolischen Drucks von 110 auf 175 mm Hg, das heißt, Sympatol macht in 60—100fachen Mengen wie Adrenalin dieselbe Blutdrucksteigerung. Gleicher Ansicht ist Trendelenburg. Nach Kratz hat Sympatol, außer was die erhöhte Kraftleistung des Herzens anbelangt, erst in 180fach stärkeren Dosen eine ähnliche Wirkung wie Adrenalin.

Kottlors und Faust fanden nach 60—120 mg subcutan injiziertem Sympatol eine adrenalinartige Wirkung. Peroral wirkten als Schwellenwert vereinzelt 100 mg, bei der Hälfte der Fälle erst 200 mg. Größere Dosen zeigten keinen stärkeren Effekt.

Ebenso geteilt sind die Meinungen bei der Frage der Sympatolwirkung auf den Blutzucker. Die Blutzuckerwerte nach Sympatolzufuhr, ohne Rücksicht auf die Art der Darreichung, erfuhren nach Kottlors kaum bemerkenswerte Veränderungen. Nach Bier macht die Dosierungsfrage bei innerlicher Sympatolmedikation noch Schwierigkeit. In Dosen von 80 mg per os verursacht Sympatol nach Bertram bei Normalen geringen Blutzuckeranstieg; bei Diabetikern wird der Blutzuckerabfall nach Insulin durch perorale Dosen von mindestens 100 mg Sympatol gehemmt.

Demgegenüber vermissen Frank und Katz beim normalen Menschen eine Beeinflußung des Blutzuckerspiegels durch Sympatol.

Schilling und Kopp erhielten von 6 Blutzuckerkurven nach Sympatolzufuhr fünfmal einen Anstieg, der 11—18 mg% betrug und dessen größter Wert nach 1 Stunde erreicht wurde. Dabei wurden 10 ccm Sympatol flüssig gegeben. Bei intramusculärer Injektion von 180 mg stieg der Blutzucker nach 20 Minuten um 10, nach 90 Minuten um 19 mg%. Dabei wurde einmal ein anfänglicher Abfall des Blutzuckerspiegels von 8 mg% verzeichnet. Nach 90 Minuten war der Blutzucker 3 mg% über dem Ausgangswert. Dieser wurde bei den gesamten Versuchen mehrmals unterschritten, und zwar meist nach 2 Stunden. Eine Blutzuckersteigerung nach peroralen Gaben von Sympatol faßten diese Autoren als unspezifisch auf.

Es liegen auch Tierversuche vor. So fanden Ehrismann und Maloff eine Blutzuckererhöhung des nüchternen Kaninchens durch Sympatol. Nach 4 Stunden wurde der Ausgangswert leicht unterschritten. Daß aber diese Tierversuche für den

Menschen nur beschränkte Geltung haben, wurde dadurch erwiesen, daß durch eine Verabreichung von 75 mg Sympatol an gesunde Erwachsene keine deutliche Steigerung des Blutzuckers erreicht werden konnte. Eine perorale Verabreichung blieb immer wirkungslos.

Bier kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Beim blutzuckerlabilen Kaninchen beobachtete er nach intravenöser Einverleibung von 0,5 mg Sympatol pro kg Körpergewicht einen erheblichen Blutzuckeranstieg, beim Menschen trotz höherer Dosierung von 1,0 mg/kg einen wesentlich geringeren. Auch Lasch nahm Sympatolprüfungen an Tieren vor. Er entnahm Blut aus der Ohrvene von Kaninchen und bestimmte den Zuckergehalt nach Bang. Eine Stunde nach subcutaner Injektion von 100 mg Sympatol trat dann meist eine Hyperglykämie ein.

Schließlich analysierte Holl den Blutzucker nach Sympatolgaben bei 5—13jährigen Kindern. Nach innerlicher Darreichung von 200 mg erfuhr der Blutzucker bei 6 von 7 Kindern nach 30 Minuten eine Steigerung. An den veröffentlichten Kurven sind initiale Senkungen des Blutzuckerspiegels zu erkennen.

Nach diesen verschiedenartigen Ergebnissen wollen wir zu den eigenen Untersuchungen kommen und den Verlauf dieser verschiedenen Blutzuckerkurven betrachten.

Abb. 1. Dosis: ½ ccm Sympatol (= 30 mg) subcutan:

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blutzuckerwerte in mg%							Initiale Reaktion	Größter Anstieg	Größter Abfall
		Jahre		nüchtern	nach Sympatol						+Erhöh. −Senk.	um mg%	
					10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'			
1	Wilh. K.	24	Magenneurose	99	110	95	94	85	75	79	80	+	+11	—24
2	Fritz B.	17	Gonitis crepitans	76	76	79	86	81	85	87	80	+	+11	
3	Erw.Sch.	21	Hyperacidität	86	73	86	81	80	80	80	90	—	+ 4	—13
4	Heinr.G.	36	Spast. Obstipat.	79	69	66	70	80	81	79	84	—	+ 5	—13

Um möglichst noch eindeutigere Wirkungen zu erzielen, gingen wir dann gleich zur Injektion größerer Sympatoldosen über.

Abb. 2. Dosis: 1 ccm Sympatol (= 60 mg) subcutan:

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blutzuckerwerte in mg %								Initiale Reaktion	Größter Anstieg	Größter Abfall
		Jahre		nüchtern	nach Sympatol							+Erhöh. −Senk.	um mg %	
					10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'			
5	Karl D.	25	Anacidität. Zustand nach Billroth II	69	81	77	65	65	65	66	64	+	+12	— 5
6	Maria B.	32	Hyperacidität Neurasthenie	85	71	70	53	53	54	55	56	—		—32
7	Wilh. N.	35	Gärungsdyspepsie	85	100	97	77	66	84	77	61	+	+15	—24
8	Hugo K.	24	Ulcus duodeni	95	93	97	76	71	71	71	67	—	+ 2	—28
9	Adolf P.	43	Spastische Obstipation	91	99	106	94	95	90	86	96	+	+15	— 5
10	Walter R.	24	Epileptoide Anfälle Abus. alkoh.	85	77	79	91	90	75	74	84	—	+ 6	—11
11	Kath. Str.	29	Peritoneal-tuberkulose (?)	82	89	91	87	87	84	87	85	+	+ 9	
12	Erh. M.	36	Spast. Obstipat. Anacidität	90	92	78	75	72	73	76	85	+	+ 2	—18
13	Maria M.	19	Bronchopneunomie	86	81	78	76	73	78	79	85	—		—13
14	Rosa K.	37	Cystitis trigoni	94	99	98	93	91	80	77	78	+	+ 5	—17
15	Karl K.	35	Lues latens	76	87	105	108	87	86	86	82	+	+32	
16	Rosa A.	25	Hydronephrose Steinnieren	91	102	92	90	94	95	82	86	+	+11	— 9
17	Lina H.	27	Anacide Durchfälle Hypochondrie	97	97	89	83	78	92	80	75	—		—22
18	Matth. B.	35	Hydrops beider Kniegelenke	96	93	70	54	53	75	82	85	—		—43
19	Marie M.	28	cholecystitis acuta	94	100	98	96	70	78	71	71	+	+ 6	—24
20	Rosa M.	23	Funktionelle Magenbeschwerden	103	110	107	103	87	68	75	89	+	+ 7	—35
21	Magda F.	39	Asthma-bronch.	98	92	86	82	91	73	77	80	—		—25
22	Fritz Sch.	27	Superacide Gastritis	107	107	94	90	86	83	79	80	—		—28
23	Anna H.	27	Atyp. Pneumomie	84	71	74	84	100	abgebrochen			—	+16	—13
24	Kath. Sch.	44	Asthmabronch. Adipositas	117	93	81	78	74	65	67	73	—		—52
25	Paul Sch.	25	Defatigatio Cor hervosum	91	83	76	73	63	73	70	79	—		—28
26	Daniel D.	42	Superacide Gastritis	87	98	83	81	80	85	85	90	+	+11	— 7
27	Rösle E.	35	Superacidität	83	73	85	83	83	81	80	80	—	+ 2	—10
28	Fritz M.	30	Funktionelles Erbrechen	96	100	111	87	81	84	83	85	+	+15	—15
29	Wilh. H.	31	Anacide Gastritis	90	65	77	70	73	75	78	80	—		—25

Abb. 3. Tabelle bei einer Dosis von $1^1/_2$ ccm Sympatol (= 90 mg) subcutan:

Nr.	Patient	Alter	Diagnose	Blutzuckerwerte in mg. %								Initiale Reaktion	Größter Anstieg	Größter Abfall
				nüchtern	nach Sympatolzufuhr							Erhöh. + Senk. −	um mg %	
		Jahre			10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'			
30	Herm. S.	29	Superacidität	90	102	98	96	90	84	82	85	+	+12	− 8
31	Lina K.	38	Chron. asthmatoide Bronchitis	93	87	96	95	94	85	84	93	—	+ 3	− 9
32	Maria F.	43	Asthmabronchiale	106	88	75	72	70	72	75	82	—		−36

Abb. 4. Dosis: 2 ccm Sympatol (= 120 mg) subcutan:

33	Joh. S.	38	Defatigatio Vasoneurose	81	89	83	70	66	67	70	75	+	+ 8	−15
34	Frida W	28	Anacide Gastritis Neurasthenie	73	84	88	77	79	77	72	76	+	+15	− 1
35	Dor. H.	35	Debilität Neuralgie	85	92	85	83	82	83	82	84	+	+ 7	− 1
36	Kath. M.	41	Superacidität	88	95	98	100	95	85	86	88	+	+12	− 3
37	KätheW.	28	Cystitis coli	85	67	80	85	80	77	76	75	—		−18
38	Resi K.	19	Cystopyelitis Mitralinsuffiz.	89	79	84	88	91	87	75	66	—	+ 2	−23

Abb. 5. Sympatol liquidum per os (16—40 gtt = 80—200 mg):

	Patient	Alter	Dosis mg											
39	Kath. Sch.	44	80	Asthma bronch.	101	105	106	100	87	99	97	100	+	+ 5	−14
40	Robert V.	55	„	Mittelohrschwerhörigkeit	87	96	88	87	99	90	85	82	+	+12	− 5
41	Ernst H.	39	120	Anacidität Gastroptose	95	106	95	100	94	96	88	80	+	+11	−15
42	Therese J.	26	200	Zustd. n. Thrombose d. l. Beins	91	92	83	78	77	76	73	80	—	+ 1	−18
43	Georg S.	20	„	Vasoneurose Defatigatio	98	94	90	87	80	69	80	70	—		−29
44	Wilh. S.	34	„	Ulcus ventriculi	93	91	93	84	82	80	80	75	—		−18
45	Herm. S.	29	„	Superacidität	88	88	87	82	97	90	89	95	—	+ 9	− 3
46	Lina K.	16	„	Handgelenkstuberkulose	94	94	87	82	100	98	94	93	—	+ 6	−12

Zur Beurteilung dieser Blutzuckerkurven sind folgende Punkte wesentlich: Erstens der Beginn der Sympatolwirkung, zum andern die stärkste Abweichung des Blutzuckerspiegels vom Nüchternwert im Sinne eines Anstiegs oder einer Senkung und dann die Wiedererreichung des Blutzuckerausgangswertes und damit die Wirkungsdauer des Sympatols. Für den Kurvenverlauf ist weiterhin der Stärkegrad der Blutzuckerveränderung von Bedeutung und schließlich muß die Dosis und die Applikationsweise des Sympatols berücksichtigt werden.

Die Nüchternwerte des Blutzuckers lagen zwischen 69 und 117 mg%, der mittlere Wert lag bei 89 mg%. Es scheint, daß diese auch für die Blutzuckerbewegung irgendwie von Bedeutung sind. Es zeigte sich nämlich, daß bei den höheren Nüchternwerten der Blutzuckerabfall nach Sympatol ungleich stärker war als bei den niedrigeren Blutzuckerwerten.

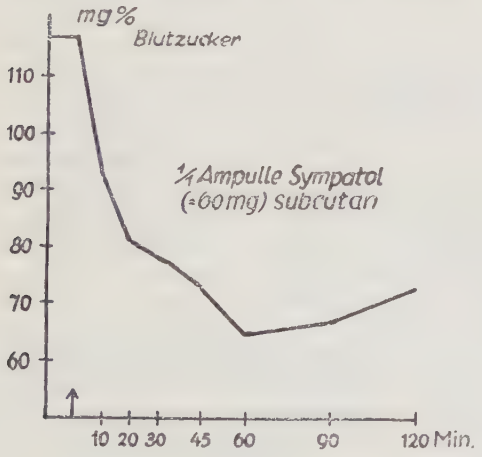


Abb. 6 (Versuch 24)

Kurve mit starkem Blutzuckerabfall nach 60 mg Sympatol subcutan bei relativ hohem Nüchternblutzucker.

Abb. 7 (Versuch 13)

Kurve mit schwachem Blutzuckerabfall nach 60 mg Sympatol subcutan bei relativ niedrigem Nüchternblutzucker.

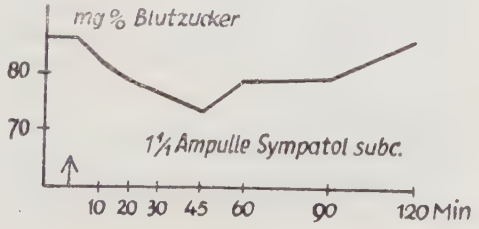


Abb. 8

Versuchsnummer	Nüchternwert	Max. Abfall des Blutzuckers in mg %	Max. Anstieg des Blutzuckers in mg %
1 Magenneurose	99	— 24	+ 11
14 Cystitis	94	— 17	0
18 Hydrops gen.	96	— 43	0
17 Anac. Durchfälle	97	— 22	0
19 Cholecystitis	94	— 24	+ 6
20 Funkt. Magenbeschwerden	103	— 35	+ 7
22 Superacidität	107	— 28	0
24 Asthma bronch.	117	— 52	0
39 Asthma bronch.	101	— 14	+ 5
43 Vasoneurose	98	— 29	0

Umgekehrt wurde bei niedrigen Nüchternwerten des Blutzuckers ein relativ stärkeres Ansteigen der Werte nach Sympatol beobachtet (Abb. 9).

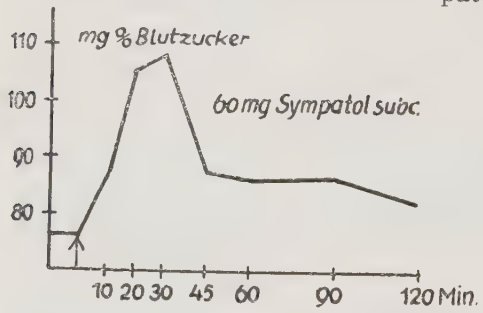


Abb. 9 (Versuch 15)

Starkes Ansteigen des Blutzuckerspiegels nach Sympatolgaben bei niedrigem Nüchternwert.

Abb. 10. Tabelle über das Verhältnis der Nüchternwerte des Blutzuckers zu deren Ansteigen nach Sympatolzufuhr.

Versuchsnummer	Nüchternwert	Max. Abfall des Blutzuckers in mg %	Max. Anstieg des Blutzuckers in mg %
2 Gonitis crepit.	76	0	+ 11
3 Hyperacidität	86	— 13	+ 4
5 Anacidität	69	— 5	+ 12
11 Peritoneal Tbc.	82	0	+ 9
15 Lues latens	76	0	+ 32
34 Neurasthenie	73	— 1	+ 15
35 Neuralgie	85	— 1	+ 7
36 Superacidität	88	— 3	+ 12
45 Superacidität	87	— 3	+ 9

Diese Verhältnisse entsprechen auch einer Beobachtung von Störmer, der bei Asthenikern mit niedrigem Nüchternblutzuckerspiegel durch innerliche Sympatolgaben fast stets eine Erhöhung der Blutzuckerwerte erhielt.

Die Wirkung des Sympatols auf den Blutzuckerspiegel war bei unseren Versuchen meist schon nach 10—20 Minuten zu sehen, nur bei peroraler Zufuhr wurden erst nach 20—45 Minuten deutlichere Veränderungen des Blutzuckerspiegels wahrgenommen.

Die stärkste Veränderung des Blutzuckerspiegels nach unten oder oben wurde meist 45 Minuten nach der Sympatolzufuhr, der Ausgangswert am häufigsten wieder nach 1½ bis 2 Stunden erreicht. Vergleichen wir den Zeitpunkt des stärksten Effektes mit dem einer Traubenzuckerbelastung, so liegt hier nach Barrenscheen das Maximum des Blutzuckeranstiegs ebenfalls meist ¾ Stunden nach der Verabreichung des Traubenzuckers. Die Blutzuckersteigerung ist nach 1 bis 1½ Stunden wieder abgeklungen oder sogar unterschritten (alimentäre Hypoglykämie). Auch Kratz gibt den Zeitpunkt der stärksten Veränderung des Blutzuckerspiegels mit 45 Minuten nach der Sympatolinjektion an und beobachtete die Rückkehr des Zuckerspiegels im Blut zur Norm nach 1½ Stunden.

Der Effekt des Sympatols auf den Blutzuckerspiegel war sowohl in seiner Art als in seiner Stärke sehr verschieden. Stets aber war ein deutlicher Einfluß nicht abzustreiten. So traten im Verlauf der aufgenommenen Kurven Senkungen des Blutzuckerspiegels bis zu 53 mg% auf, während andererseits Erhöhungen bis um 32 mg% vorkamen. Beim ersten Fall (Abb. 6) handelte es sich um einen hohen Nüchternspiegel, der von 117 auf 65 mg% fiel, im andern Fall (Abb. 7) stieg der relativ niedere Blutzuckerspiegel nach Sympatol von 76 auf 108 mg%. Auch Kratz beobachtete nach Sympatol Blutzuckersteigerungen um 38 mg%, aber auch außer initialen Senkungen ein Abfallen der Werte bis um 30 mg%.

Der Kurvenverlauf war sehr unregelmäßig. Es traten reine Erhöhungen, reine Senkungen des Blutzuckerspiegels und Kombinationen beider auf mit Wechsel von positiven und negativen Phasen.

Zweimal sank der Blutzuckerspiegel auf 53 mg% ab. Fehlanalysen, die zuerst angenommen wurden, konnten durch übereinstimmende Paralleluntersuchungen ausgeschlossen werden. Trotz der niedrigen Werte war aber bei beiden

Kranken eine hypoglykämische Reaktion nicht wahrzunehmen. Schöne und Zimmer fanden, daß Werte dieser Höhe auch bei Blutzuckernüchternkurven gar nicht selten sind und ohne jede Reaktion verlaufen. Joslin und Grote beobachteten sogar Blutzuckerwerte unter 30 mg%, die keine Schocksysteme hervorriefen. Ähnliche Erfahrungen machten Lyman, Nichols und Mac Cann.

Zur Dosierungsfrage sei noch einmal betont, daß subcutan 1/2—2 Ampullen, also 30—120 mg Sympatol Boehringer injiziert wurden; innerlich wurden Dosen von 80—200 mg gegeben.

Kratz injizierte auch höhere Dosen, nämlich bis zu 3 ccm Sympatol intravenös, wobei freilich ein adrenalinartiger Schock auftrat. 1 ccm Sympatol soll nach Kratz wirkungslos sein. Nach Huefnagels machte aber schon 1/2 ccm Sympatol in einigen Fällen einen deutlichen Blutzuckeranstieg, dessen Zahlenwerte aber nicht genannt werden. Die Wirkung war besser, wenn 1 ccm Sympatol eingespritzt wurde, dagegen riefen 2 ccm kaum eine stärkere Wirkung hervor, die selbst bei 2 Ampullen nie einheitlich war.

Diese Beobachtung von Huefnagels wurde auch durch meine Versuchsreihen bestätigt. Die Wirkung war nie einheitlich. Die optimale Dosis lag bei 1 ccm Sympatol, durch die auch bei den angestellten Versuchen die größte Senkung bzw. Erhöhung des Blutzuckers erzielt wurde. Auch ließ wie bei Huefnagels das Sympatol in der Mehrzahl der Fälle hinsichtlich der Blutzuckersteigerung im Stich. Die Nylandersche Probe auf Zucker im Harn war bei allen Versuchen negativ, auch dann, wenn der Blutzuckerspiegel in die Höhe ging.

Es wurde auch bei gleichbleibender Versuchsperson einmal 90 mg Sympatol subcutan gegeben und an einem andern Tag 200 mg innerlich. (Abb. 11).

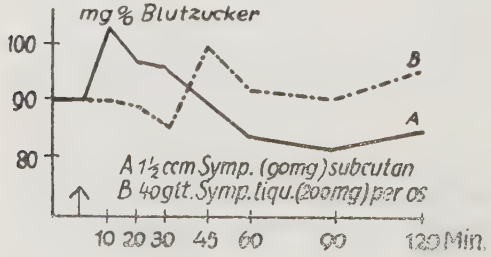


Abb. 11
(Versuch 30/43)

Blutzuckerkurve nach 90 mg Sympatol subcutan und 200 mg peroral bei derselben Versuchsperson.

Die übereinandergezeichneten Kurven lassen erkennen, daß der Kurvenverlauf sehr ähnlich ist, was aber nicht bei allen Vergleichsversuchen der Fall war. Die positiven und negativen Schwankungen sind bei subcutaner Injektion (A) etwas stärker und eilen denen voraus, die nach innerlicher Darreichung (B) von Sympatol auftraten.

Der Blutzuckerspiegel und das vegetative Nervensystem

Die Tatsache, daß der Blutzuckerspiegel durch Sympatol sich bei verschiedenen Menschen nicht gleichsinnig verändert, zwingt uns, nach einer Erklärung zu suchen. K l e i n machte Untersuchungen über den Mechanismus der Blutzuckerregulation am spritzenden Arterienblut und beobachtete Schwankungen des Zuckerspiegels. Er fand, daß diese in enger Beziehung zum Reizzustand des vegetativen Nervensystems stehen. Damit besteht aber auch ein Zusammenhang des Blutzuckerspiegels mit der psychischen Gesamtlage der Versuchspersonen. In diesem Zusammenhang erinnert man sich vielleicht an die moderne Insulinschocktherapie der Schizophrenie, bei der man umgekehrt über das vegetative Nervensystem und den Blutzuckerspiegel auf die Psychose einzuwirken versucht.

Welcher Einfluß kommt nun dem Vagus und dem Sympathicus bei der Blutzuckerregulation zu? B r u g s c h, D r e s e l und L e w y stellten die Behauptung auf, daß der sogenannte dorsale Vaguskern im Zuckerzentrum der Medulla oblongata in einen oralen vagischen und einen kaudalen sympathischen Abschnitt zerfalle.

Ein Reizmittel für den Sympathicus ist das Adrenalin des Nebennierenmarkes. Es bewirkt in der Leber die Glykogenolyse und Abgabe von Traubenzucker in das strömende Blut (Biedl). Im Gegensatz dazu untersteht das Pancreassekret der Vaguswirkung und fixiert die Glukose in der Leber. Adrenalin und Insulin beeinflussen also den Blutzuckerspiegel entgegengesetzt, das heißt, Veränderungen im Zuckergehalt des Blutes sind bedingt durch das Verhältnis der In-

sulin- bzw. Adrenalinmengen, die den nervösen Impulsen zufolge in die Blutbahn abgegeben werden.

Klein beobachtete bei den gefundenen Zuckerschwankungen des arteriellen Blutes, daß diese durch Ausschaltung des Sympathicus oder Reizung des Parasympathicus stärker abgeschwächt werden, als sie durch Ausschaltung des Vagus geschieht. Er macht deshalb besonders den Sympathicus für das Zustandekommen der Wellenbewegungen des Blutzuckerspiegels verantwortlich.

Die gesamte Blutzuckerregulation untersteht aber zweifellos sympathischem und parasympathischem Einfluß.

Bei den angestellten Versuchen mit Sympatol wurde nun in den meisten Fällen eine Blutzuckersenkung festgestellt. Nach dem oben Gesagten müßte demnach eine Vaguswirkung des Sympatols vorliegen. Tatsächlich fand Harpuder nach Sympatolgaben neben Blutzuckersenkung eine Pulsverlangsamung, die er auf eine Erregung des Vaguszentrums zurückführt.

Allerdings herrscht auch über die Beziehungen von Vagus und Blutzuckerspiegel keine Einigkeit. So beobachtete Romano nach einer faradischen Reizung des peripheren Vagusstumpfes eine mäßige Hyperglykämie. Romano, der die Versuche an Hunden machte, meint, durch Vagusreizung werde die Glykogenolyse in der Leber infolge Erregung intrahepatischer Vagusfasern vermehrt, da mit dieser Steigerung des Zuckerspiegels im peripheren Blut eine Erhöhung des Zuckergehalts in den Vv. hepaticae eintritt, in denen nach Ohnstead und Read an sich aber schon immer höhere Blutzuckerwerte als in der Pfortader zu finden sind.

Auch Britton, der zeigte, daß der rechte N. Vagus die Langerhansschen Inseln mit einem reichen Netzwerk von Nervenfasern versorgt, beobachtete nicht immer eine Blutzuckersenkung nach Vagusreizung. Er erhielt mitunter sogar eine Steigerung des Zuckerspiegels im Blut, wenn auch nach jeder Vagusreizung in der Muskulatur ein Insulinüberschuß zu finden war. Überhaupt ist nach Landau, Hercenberg und Beileß das periphere System der Muskulatur für die Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels ebenso von Bedeutung wie das zentrale System der Leber.

Lehmann konnte die Versuchsergebnisse von S. W.

Britton bestätigen. Auch bei seinen Versuchen trat nach elektrischer Vagusreizung nicht immer eine Senkung des Blutzuckerspiegels auf, trotzdem die Versuchsbedingungen scheinbar dieselben waren wie bei Forschern, die zu anderen Ergebnissen gelangten. Diese Tatsache, meint Lehmann, weist nur auf die Schwierigkeiten und unbekannte Faktoren hin, mit denen man zu kämpfen hat, wenn man mit dem ganzen Organismus arbeitet.

Die meisten Autoren halten aber an dem Ergebnis fest, daß Reizung des Vagus dem Inselsystem die inkretorischen Impulse zuleitet und dadurch die Blutzuckernüchternwerte herabsetzt. De Corral führte erstmals darüber Versuche aus und beobachtete nach elektrischer Reizung des Bauchvagus bei Hunden eine Senkung der allerdings sehr hohen Blutzuckerwerte. Eine Reizung des Vagus durch Pharmaka, z. B. mit Vagotonin, wie sie von Santenoise, Fuchs und Vidacovitch ausgeführt wurde, ergab ebenfalls eine Blutzuckersenkung. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Hoshi, Macleod und Donhoffer. Auch La Barre und Geiger bestätigten, daß Impulse des Vagus, die eine Sekretion des Insulins fördern, mit den adrenalinfördernden Fasern des Sympathicus in gegensätzlichem Verhältnis stehen.

Auch bei unseren Sympatolversuchen ist die Reaktionsweise in bezug auf den Blutzuckerspiegel sehr verschieden. Dieses Dunkel hellt sich merklich auf, wenn man die Veränderungen im Zuckerspiegel des Blutes zur Konstitution der Versuchspersonen in Beziehung bringt. So berichten Baumann und Flecken, daß die Wirkung des nicht im Handel befindlichen Metasympatols von der vegetativen Lage der Versuchspersonen abhängig war.

Das harmonische Zusammenwirken der verschiedenen Hormone des Körpers ist ja bekanntlich abhängig von einer gleichmäßig abgestimmten Reizlage des vegetativen Nervensystems.

Bei verschiedener Konstitution kann aber einmal der Tonus des Vagus überwiegen, ein anderes Mal der Sympathicus in erhöhtem Reizzustand sein.

Die Mannigfaltigkeit aller Kurven läßt sich daher vereinfachen, wenn man sie nach charakteristischen Reaktionstypen einordnet. So stellte Rominger für den Blutdruckverlauf nach Adrenalin bei Kindern 3 typische Kurvenformen dar. Er unterscheidet eine normale, gleichmäßige bis zum Maxi-

mum ansteigende Kurve, die dann ebenso gleichmäßig wieder abfällt.

Er stellt einen vagischen Typ auf, bei dem eine initiale Senkung dem Anstieg vorausgeht und einen sympathischen Typ mit anfänglichem Anstieg und nachfolgendem Absinken der Kurve.

Die Sympatolblutzuckerkurven zeigten diese Typen auch.

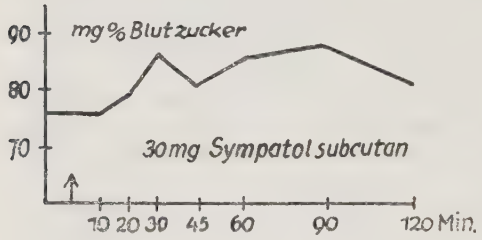


Abb. 12 (Versuch 2)
Ziemlich gleichmäßiges Ansteigen des Zuckerspiegels nach subcutaner Injektion von 30 mg Sympatol.

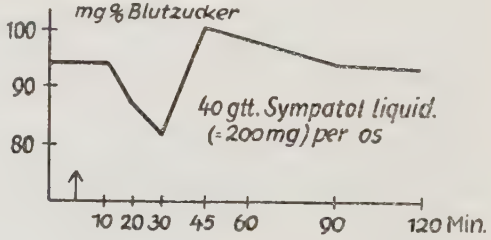


Abb. 13 (Versuch 46)
Vagischer Typ einer Blutzuckerkurve nach Zufuhr von 200 mg Sympatol per os.

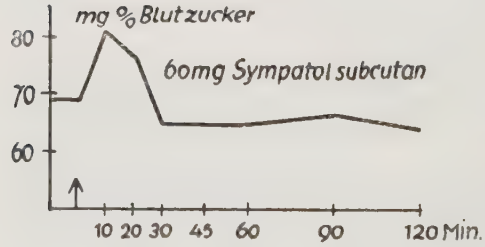


Abb. 14 (Versuch 5)
Blutzuckerkurve mit anfänglichem Sympathicusreiz (Dosis 30 mg Sympatol subcutan).

Dazu tritt aber eine Kurvenform, bei der der Blutzuckerspiegel ohne initialen Anstieg bis zu einem Minimum absinkt, um dann später wieder zu seinem ursprünglichen Niveau zurückzukehren (Abb. 15).

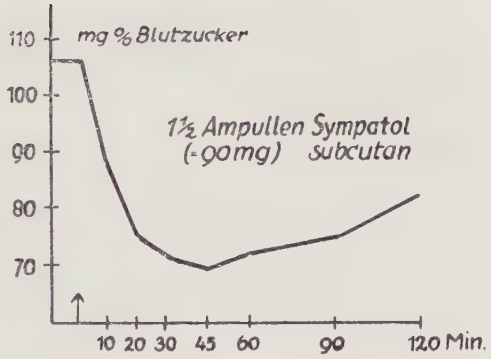


Abb. 15 (Versuch 32)

Reines Absinken des Blutzuckerspiegels nach subcutaner Injektion von 90 mg Sympatol.

Abb. 16 **Blutzuckerspiegel nach Sympatol.**
(Die eingeklammerten Zahlen geben an, wieviel von den jeweiligen Fällen vegetativ labil waren.)

Art der Veränderung	Zahl der Fälle	in %	Versuchsnummern
Ohne Veränderung	0	0	— — —
I. Reiner Anstieg	5 (2)	10,9	2, 11, 15, 34, 36
II. Reines Abfallen	16 (12)	34,7	6, 8, 12, 13, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 29, 32, 37, 42, 43, 44
III. Anstieg mit nachfolg. Abfall			
a) mit überwiegendem Abfall	12 (8)	26,0	1, 7, 14, 19, 20, 26, 28, 30, 33, 35, 39, 41
b) mit überwiegendem Ansteigen	4 (2)	8,7	5, 9, 16, 40
IV. Absinken mit nachfolgendem Ansteigen			
a) mit vorwiegendem Abfall	7 (4)	15,1	3, 4, 10, 27, 31, 38, 46
b) mit vorwiegendem Ansteigen	2 (1)	4,2	23, 45

Nach dieser Tabelle läßt sich über die Reaktionstendenz also sagen, daß der Blutzuckerabfall in rund 76 % der Fälle eintrat, während der Anstieg des Blutzuckerspiegels in rund 24 % vorherrschend war.

Nach Ziegler ist auch die Phase der initialen Reizantwort von Bedeutung, da sie zeigt, ob zuerst ein Sympathicus- oder Parasympathicusreiz gesetzt wird. Aus unseren Versuchen ist zu entnehmen, daß eine anfängliche Senkung des Blutzuckerspiegels genau so häufig war, wie eine initiale Erhöhung. Doch scheint bei höheren Sympatoldosen die anfängliche Erhöhung relativ häufiger zu sein. Dieser Umstand würde die Ansicht Zieglers bestätigen, nach der die Reizschwelle des Parasympathicus tiefer liegt als die des Sympathicus, wobei also erst größere Dosen den Sympathicus reizen und damit den Zuckerspiegel erhöhen sollen.

Der Blutzuckerspiegel nach Sympatol und das vegetative Nervensystem

Betrachten wir die klinischen Diagnosen bei unseren Versuchspersonen, so fällt uns auf, daß die Mehrzahl dieser an einer vegetativen Störung leidet. Nicht immer handelt es sich nur um einen gesteigerten oder herabgesetzten Tonus von Vagus und Sympathicus, es kann auch eine qualitative Veränderung in der Funktion des vegetativen Nervensystems vorliegen. Wir sprechen dann von einer vegetativen Neurodysergie.

Wir finden dann Störungen in der Salzsäuresekretion des Magens, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, spastische Obstipation, Asthma bronchiale und funktionelle Störungen. (Vgl. Abb. 17 nächste Seite.)

Abb. 17

Diagnose und Versuchsnummer		Verhalten d. Blutzuckerspiegels	
		Abfall	Anstieg
Subacidität	(1)	—	
Anacidität, Gastroptose	(41)	—	
Anacide Gastritis	(29)	— —	
Anacide Gastritis, Neurasth.	(34)		+ +
Anacide Durchfälle, Neurasth.	(17)	— —	
Anacidität, Zustand nach Billroth II	(5)		+
Spast. Obstip. Anacid.	(12)	— —	
Hyperacidität	(3)	—	
Leichte Hyperacidität, nerv. Erbrechen, Neurasth.	(6)	— —	
Ulcus duodeni	(8)	— —	
Superacide Gastritis	(22)	— —	
Superacide Gastritis	(26)	—	
Superacidität	(27)	—	
Superacidität	(36)		+ +
Superacidität	(30)	—	
Superacidität	(45)		+
Spast. Obstipation	(4)	—	
Spast. Obstipation	(9)		+ +
Funkt. Magenbeschwerden	(20)	—	
Funkt. Erbrechen	(28)	—	
Chron. asthmatoide Bronchitis, Bronchiektasen	(31)	—	
Asthma bronchiale	(21)	— —	
Asthma bronch., Adipositas	(24)	— —	
Defatigatio, Cor. nervos.	(25)	— —	
Defatigatio, Vasoneurose	(33)	—	
Defatigatio, Vasoneurose, Grippe	(43)	— —	

++ = reines Ansteigen des Blutzuckerspiegels
+ = überwiegendes Ansteigen des Blutzuckerspiegels
— — = reiner Abfall des Blutzuckerspiegels
— = überwiegender Abfall des Blutzuckerspiegels.

Betrachten wir nun das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei den Versuchspersonen, die keine vegetativen Störungen erkennen lassen, so ergibt sich:

Abb. 18

Diagnose und Versuchsnummer		Anstieg bezw. Abfall des Blutzuckerspiegels	
Peritonealtuberkulose	(11)	+ +	
Handgelenkstuberkulose	(46)		—
Bronchopneumonie	(13)		— —
Atypische Pneumonie	(23)	+ +	
Cystitis trigoni	(14)		—
Colicystitis	(37)		— —
Cholecystitis acuta	(19)		—
Cystopyelitis, Tonsillitis, Mitralinsuff.	(38)		—
Lues latens	(15)	+ +	
Gärungsdyspepsie	(7)		—
Epileptoide Anfälle, Abusus alcoholici	(10)		—
Chron. Kniegel.-Erguß	(2)	+ +	
Hydrops der Handgelenke	(18)		— —
Zustand nach Thrombose des linken Beins	(42)		— —
Hydronephrose, Steinnieren	(16)	+	
Debilität, Neuralgie	(35)	+	
Mittelohrschwerhörigkeit	(40)	+	

Fassen wir das Ergebnis beider Tabellen zusammen: Bei den vegetativ normalen Personen war in 7 von 17 Fällen der Blutzuckeranstieg vorherrschend, d. h. in 41 %. Bei den vegetativ Labilen herrscht in 5 von 29 Versuchen, also nur in 17 % der Anstieg vor; in 83 % der Fälle war der Abfall des Blutzuckerspiegels stärker.

Der Einfluß von Adrenalin auf den Blutzuckerspiegel

Um brauchbare Vergleichswerte für die Sympatolwirkung zu erhalten, wurden einige Blutzuckerkurven nach Adrenalininjektionen aufgestellt. Adrenalin, das von Takamine

erstmals aus dem Nebennierenmark isoliert werden konnte. stellt ein Reizmittel für den Sympathicus dar. Chemisch ist es ein 1-methylamino-äthanolbrenzkatechin. Es steigert den Blutzucker durch Mobilisierung von Leberglykogen.

Die Technik der Blutentnahme und der Analysen blieb dieselbe wie bei den Sympatolversuchen. Die intramusculär verabreichten Adrenalinmengen betrugen 0,4 bis 0,5 ccm einer 1‰igen Lösung.

Abb. 19

Tabelle zu den Adrenalin-Versuchen

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Blutzuckerspiegel in mg %								Größter Anstieg um mg %	Adrenalin Dosis
				nüchtern	nach Adrenalinzufuhr								
		Jahre			10'	20'	30'	45'	60'	90'	120'		ccm
47	Kath. Str.	29	Peritoneal-tuberkulose	82	105	91	97	110	93	97	95	+ 28	0.5
48	Anna H	27	Atyp. Pneumonie	84	90	101	110	111	88	85	85	+ 27	0,5
49	Berta F.	30	Ulcus ventriculi	88	75	79	88	98	105	Schock		+ 17	0,5
50	Josef F.	23	Durchblutungs-störungen im Gehirn	92	102	96	99	104	100	95	92	+ 12	0,4
51	Karl H.	32	Bronchitis	80	90	106	108	110	100	91	90	+ 30	0,4
52	Aga. H.	46	Periarthritis	77	84	112	134	117	88	90	73	+ 57	0,4

Wie aus obiger Tabelle zu sehen ist, war die Adrenalinwirkung auf den Blutzuckerspiegel ausnahmslos gleichgerichtet im Sinne einer Erhöhung. Die Blutzuckerwerte erfuhren Steigerungen um 12 bis 57 mg%.

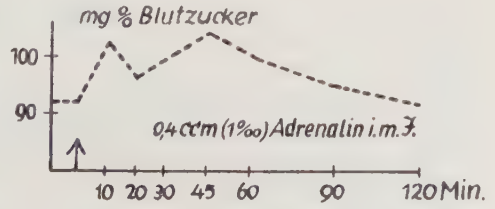


Abb. 20 (Versuch 50)

Blutzuckerkurve nach i. m. Injektion von 0,4 ccm einer 1‰igen Adrenalinlösung.

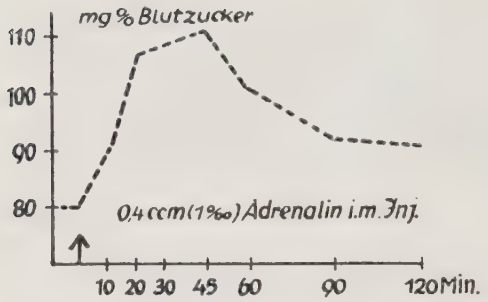


Abb. 21 (Versuch 51)

Blutzuckerkurve bei gleicher Adrenalindosis wie in Abb. 20.

Das Maximum der Hyperglykämie wurde einmal nach 30 Minuten erreicht, in den restlichen Fällen trat es immer ab 45 Minuten nach der Adrenalininjektion ein. In diesem einen Fall war die Wirkung besonders groß, der Blutzuckerspiegel stieg um 57 mg% (Abb. 22).

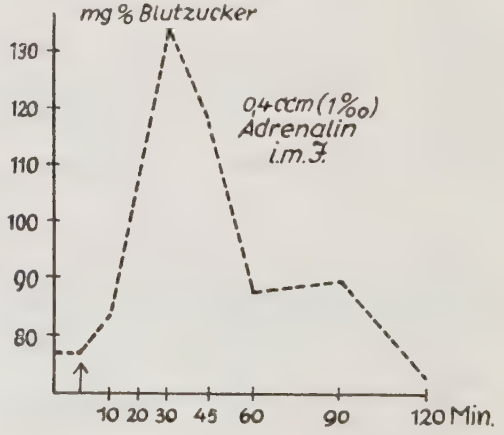


Abb. 22 (Versuch 52)

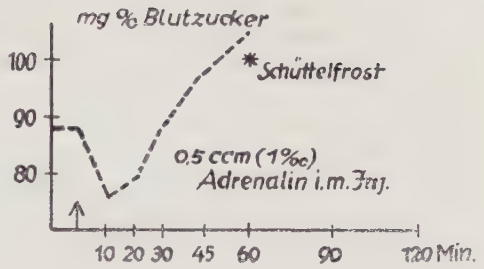
Starkes Ansteigen des Blutzuckerspiegels nach intramusculärer Injektion von 0,4 ccm einer 1 ‰igen Adrenalinlösung.

Die Dauer der Adrenalinwirkung war verschieden. Der Blutzuckerspiegel kehrte teils nach 1½ Stunden zum Ausgangswert zurück, teils war die Adrenalinwirkung erst nach 2 Stunden abgeklungen.

Einmal wurde bei einer Kranken mit Ulcus ventriculi eine anfängliche Senkung um 12 mg% beobachtet (Abb. 23).

Abb. 23 (Versuch 49)

Initiale Senkung des Blutzuckerspiegels bei einem Ulcuskranken nach 0,5 ccm 1‰iger Adrenalinlösung, intramusculär verabreicht.



Dieser Kurvenverlauf entspricht dem vagischen Typ Romingers. Nach 60 Minuten mußte der Versuch abgebrochen werden, da die Kranke über Herzklopfen, Beklemmungs- und Frostgefühl klagte. Sie wies auch stärkeren Tremor und Blässe des Gesichtes auf. Diese Erscheinungen traten nach Sympatolgaben bei der gleichen Versuchsperson nie auf.

Es folge ein Vergleich mit fremden Ergebnissen. Holl fand ähnliche Resultate. Bei Kindern stieg nach intramusculärer Injektion von 0,5—1 ccm 0,1%iger Adrenalinlösung der Blutzuckerspiegel um 20—60 mg%. Der Ausgangswert wurde nach 1½—2 Stunden wieder erreicht. Kylin fand Zuckererhöhungen bei gesunden Erwachsenen bis 50, mitunter sogar bis 100 mg auf 100 ccm Blut. Die Gipfelwirkung wurde nach 1 Stunde erreicht; bei diesen Versuchen fand aber zwischen 40 und 60 Minuten keine Untersuchung statt.

Cannavo und Romano, die einer Reihe von gesunden und kranken Personen sehr kleine Adrenalinmengen intravenös einspritzten, fanden, daß der Blutzuckereffekt verschieden war, je nach der Sympathicus- oder Parasympathicuserregbarkeit der Versuchspersonen .Bei labilen Patienten wurden oft 5 Minuten nach der Injektion stark hypoglykämische Werte wahrgenommen.

Vielleicht ist die besondere Reizlage des autonomen Nervensystems auch verantwortlich zu machen für eine Beobachtung von Broesamlen. In einem Fall von Diabetes mellitus ergab eine subcutane Adrenalininjektion seltsamerweise eine Senkung des Blutzuckers. Broesamlen deutet diesen Effekt durch Annahme einer Vagusreizung, weil gleichzeitig eine Bradycardie auftrat.

Auch sonst fand man schon Vaguspulse nach Adrenalin-

gaben, die man teils als direkte Reizung des Vaguszentrums erklärte, teils als sekundäre infolge einer Drucksteigerung im Gehirn ansah (Baumann und Flecken). Immerhin ist eine Vagusreizung allein durch Adrenalin bedingt schwer verständlich, wenn man sie nicht auch in Beziehung zur Konstitution der Versuchsperson bringt.

Man wird also daran festhalten können, daß Adrenalin normalerweise den Sympathicus reizt, aber bei vegetativer Neurodysergie unter Umständen das Gegenteil hervorrufen kann, so daß statt einer Tachycardie die Schlagfrequenz des Herzens sinkt und an Stelle einer Hyperglykämie ein Absinken des Blutzuckerspiegels eintritt.

Vergleichsversuche mit Sympatol und Adrenalin

Zum Schluß seien noch 2 Versuche zum Vergleich der Adrenalin- und Sympatolwirkung angefügt. Um verschiedene Reaktionslagen auszuschalten, wurde je derselben Versuchsperson zuerst 0,5 ccm einer 0,1%igen Adrenalinlösung intramusculär injiziert und an einem anderen Tag dann ½ bzw. 1 ccm Sympatol subcutan. (Abb. 24.)

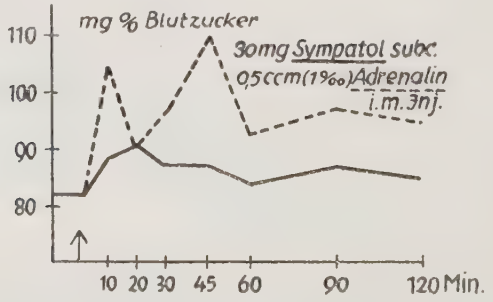


Abb. 24 (Versuch 11/47)

Blutzuckerkurve nach Injektion von 30 mg Sympatol und 0,5 ccm einer 1‰igen Adrenalinlösung bei derselben Versuchsperson an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Beide Pharmaka zeitigten einen Anstieg des Blutzuckerspiegels, nur war der Anstieg beim Adrenalin bedeutend stärker und erreichte nach 45 Minuten seinen Gipfelpunkt. 1½ Stunden nach der Adrenalininjektion war der Nüchternwert wieder erreicht.

Das Sympatol erzielte im einen Fall sogar in der Dosis von 30 mg eine reine, allerdings sehr geringe Erhöhung des Blutzuckerspiegels, deren Maximum nach 20 Minuten auftrat und die nach 2 Stunden noch nicht ganz abgeklungen war. Im anderen Sympatolversuch war zuerst eine anfängliche Senkung der Kurve zu sehen, die dann in einen steilen Anstieg überging (Abb. 23). Nach 45 Minuten mußte der Versuch leider abgebrochen werden, da die Kranke weitere Untersuchungen verweigerte.

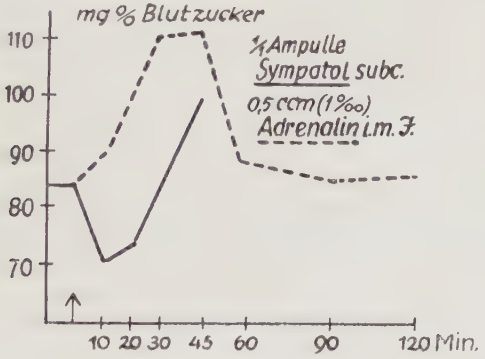


Abb. 23 (Versuch 23/48)

Blutzuckerspiegel nach subc. Injektion von 60 mg Sympatol und 0,5 ccm einer 1‰igen Adrenalinlösung (i. m.) bei derselben Versuchsperson.

Was die früheren Versuche zeigten, bestätigten auch diese Vergleichsversuche an den gleichen Personen. Die Adrenalinwirkung ist stets bedeutend stärker als die des Sympatols und ist nicht im selben Maße in ihrer Wirkung von der Konstitution abhängig, so daß bei allen Personen der Blutzuckerspiegel anstieg. Bei vegetativ Labilen können jedoch initiale Senkungen auftreten. Die Sympatolwirkung ist abhängig von der vegetativen Lage der Versuchspersonen, bedeutend schwächer und nie einheitlich.

Zusammenfassung

Ausgehend von der Erfahrung, daß Adrenalin blutzuckererhöhend wirkt, sollte das Sympatol in derselben Richtung studiert werden. Die Prüfung an 46 stoffwechselgesunden Patienten im Alter von 16—33 Jahren ergab keinen einheitlichen Sympatoleffekt. Der Blutzuckerspiegel bewegte sich zudem fast nur innerhalb der Schwankungen des Nüchternzustandes.

1. Der Blutzucker erfuhr nur in 10,9% der Fälle einen reinen Anstieg wie bei Adrenalin und dieser herrschte in weiteren 12,9% vor. In allen übrigen Fällen sank der Blutzuckerspiegel ab oder erfuhr eine kombinierte Veränderung. Das Absinken herrschte demnach in 76% der Fälle vor, während der Anstieg in den restlichen 24% stärker war.

2. Die klinischen Diagnosen ergaben bei der Mehrzahl der Versuchspersonen eine vegetative Störung. Dabei herrschte die Tendenz zur Blutzuckererhöhung nur in 17% vor, bei den vegetativ Normalen in 41%.

3. Die Nüchternwerte lagen zwischen 69 und 117 mg%, im Mittel bei 89 mg%. Sie erfuhren Senkungen bis um 53 mg% oder Erhöhungen bis um 32 mg%. Bei niederen Nüchternwerten wurde ein relativ höheres Ansteigen des Zuckerspiegels nach Sympatol beobachtet als bei hohen. Ungekehrt war bei hohen Werten das Absinken stärker. Die stärkste Sympatolwirkung wurde meist nach 45 Minuten entfaltet. Die Ausgangswerte des Blutzuckerspiegels wurden zu verschiedener Zeit wieder erreicht, meist nach 2 Stunden.

4. Das Ergebnis war nie einheitlich und fast unabhängig von der Sympatoldosis und der Art der Applikation, doch scheint die optimale Dosis 60 mg bei subcutaner Injektion zu sein.

5. Das Adrenalin erzielte in allen Fällen einen Anstieg des Blutzuckerspiegels, der nach 3/4 Stunden sein Maximum erreichte und meist nach 1 1/2 Stunden wieder abgeklungen war.

6. Die Sympatolblutzuckerkurven stellen eine Probe dar zur Charakterisierung der augenblicklichen Reaktionslage vegetativ nervöser Anspruchsfähigkeit.

Am Schluß meiner Ausführungen sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Bock für die freundliche Überlassung des Themas, das Interesse, das er der Arbeit entgegenbrachte, und die Übernahme des Referats meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur

Bang, I.: Mikromethoden zur Blutuntersuchung. 3. Aufl. 1922. Bergmann.

Barok und Rednik: Kongr.-Zentr.-Bl. 45, 390.

Barrenscheen, H. K.: Wiener Klin. Wochenschr. 1930, 24, S. 756.

Baumann und Flecken: Klin. Wochenschrift 1932, 24, S. 1033.

Bertram: F.: Zentr.-Bl. f. inn. Medizin, 1931, 13.

Biedl, A.: Innere Sekretion, 4. Aufl. Wien 1922.

Bier, Artur: Zit. aus Therapie der Gegenwart 1931, 321 und 1933 537.

Britton, S. W.: Americ. Journal of Physiol. 1925, 74, S. 291.

Broesamlen: Archiv f. klin. Medizin 1921, B. 137, S. 299.

Brugsch. Dresel und Lewy: Zit. aus Verhandl. d. Kongr. f. inn. Medizin, 1929, Bd. 41, S, 179.

Cannava und Romano: Kongr.-Zentr.„Bl. 62, S. 570/71.

Dietrich, A.: Allg. Pathol. und pathol. Anatomie I, S. 89. 1933.

Ehrismann und Maloff: Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 136, 172 ff.

Frank und Katz: Therapie d. Gegenwart, 1932, S. 394.

Geiger, Binder, Rusztek: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1934, 355—366.

Ginoulhiac, R.: Kongr.-Zentr.-Bl. 71, S. 496.

Grote: Ergebnisse der Medicin 18, 303 (1933).

Harpuder, K.: Die Medizin. Welt 1933, 7. Jahrg., S. 878—880

Hoeber, R.: Lehrbuch der Physiologie 1931 (Springer), 189 ff.

Holl, L.: Archiv f. Kinderheilkunde B. 100, S. 47 (1933).

Horsters, H.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin B. 83, S. 72—91 (1932).

Huefnagels, H.: Vergleichende Studien über adrenalinähnliche Pharmaka. Diss. Berlin 1933, S. 17.

Joslin: The treatment of Diabetes mellitus. London 1928.

Klein, O.: Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1929, B. 41, 497 ff.

Kottlors und Faust: Medizinische Klinik 1931, N. 13, S. 471.

Kratz: G.: Über die Wirkung des Sympatols. Diss Breslau 1932.

Kuschinsky, G.: Verh. d. Deutschen Pharmakolog. Gesellschaft, 1930, 114.

Kylin, E.: Zeitschrift f. d. ges. exp. Medizin, B. 41, 439.

La Barre: Archiv internat. Physiol. 1927, S. 227 ff.

Landau, Hercenberg und Beileß: Kongr.-Zentr.-Bl. 82, 402 (1935).
Lasch, F.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927, B. 124, 241.
Lehmann, J.: Skandinav. Arch. f. Physiol. 1927, B. 52, S. 169—186.
Lyman, Nichols, Mac Cann: Kongr.-Zentr.-Bl. 1924, 34, S. 274.
Macleod u. Donhoffer: Klin. Wochenschr. B. 12, S. 778 (1933).
Ohnsted u. Read, American. Journ. Physiol. 109, 303 (1934).
Palm, A.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 55, 1927, S. 437.
Pierce u. Scott: Kongr.-Zentr.-Bl. 51, 1928 S. 24.
Raith, E.: Biochem. Zeitschr. 1929, B. 208, S. 357.
Romano: Kongr.-Zentr.-Bl. 62, S. 569, 1931.
Rominger: Arch. f. Kinderheilkunde, 1930, B. 89, S. 241.
Ruthsatz, K. H.: Über zwei neue Suprareninersatzpräparate. Diss. Marburg 1933, S. 22—24.
Santenoise, Fuchs, Vidacovitch: Zit. aus Kongr.-Zentr.-Bl. 69, S. 443 (1933).
Schilling u. Kopp: Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 30, S. 1399 (1932).
Schöne u. Zimmer: Klin. Wochenschr. Nr. 47, S. 1673 (1935).
Störmer: Münchener Med. Wochenschr. 1934, S. 705.
Trendelenburg, P.: Deutsche Med. Wochenschr. 1930, Nr. 47, S. 1987.
Trimble u. Maddock: Journal of Biological Chemistry 1929, Bd. 81, S. 595.
Ziegler, K.: Festschrift Herrn Prof. Dr. Bürgi in Bern, S. 404—409, Basel 1932.

Lebenslauf

Am 27. Mai 1912 wurde ich, Walter Andreas Grieshaber, als Sohn des Gewerbeschulrats Andreas Grieshaber und seiner Ehefrau Else, geb. Berg, in Stuttgart geboren. Nach einer dreijährigen Vorschulzeit besuchte ich dort das Reformrealgymnasium, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung bestand. Nach einem zweisemestigen Studium der ev. Theologie wandte ich mich dem Studium der Medizin zu. Von den fünf vorklinischen Semestern studierte ich das dritte in Kiel, die übrigen in Tübingen, wo ich im Herbst 1934 das Physikum machte. Das zweite klinische Semester studierte ich in Königsberg, die übrigen fünf klinischen Semester in Tübingen. In meinen Universitätsferien war ich teils als Werkstudent tätig, teils als Famulus an verschiedenen Krankenhäusern.

Nach Abschluß der ärztlichen Prüfung in Tübingen war ich als Medizinalpraktikant am Paulinenhospital in Stuttgart und an der Universitätsfrauenklinik in Tübingen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Pharmakologie des Sympatols 1

Normale Regulation des Blutzuckerspiegels 1

Versuchsbedingungen 2

Versuchstechnik 4

Kritik der Methode 4

Dosierung und Wirkung von Sympatol im Vergleich zum Adrenalin 4

Die Sympatolkurven und ihre Besprechung 6

Der Blutzuckerspiegel und das vegetative Nervensystem 13

Kurventypen und Konstitution 15

Der Blutzuckerspiegel nach Sympatol und das vegetative Nervensystem 18

Die Adrenalin-Blutzuckerkurven 20

Der Einfluß von Adrenalin auf den Blutzuckerspiegel 20

Vergleichsversuche mit Sympatol und Adrenalin 24

Zusammenfassung. Dank 26

Literaturverzeichnis 27

Lebenslauf 29